

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

# Referenz Pädiatrie



*Maja Hempel*

## Genetik Grundwissen

Maja Hempel

### Chromosomen, Gene und genetische Varianten

- Moleküle der Desoxyribonukleinsäure (DNA) sind Träger der Erbinformation, festgelegt in der Abfolge der Basen Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) und Cytosin (C).
    - Bei der Mehrheit der Menschen sind diese DNA-Moleküle in 46 DNA-Fäden organisiert, die sich während der Zellteilung (Mitose) zu 46 Chromosomen zusammenfalten (kondensieren; s. Abb. 439.1).
    - Circa 2% der genomischen DNA wird von den etwa 20000 codierenden Genen beansprucht, in denen überwiegend der genetische Bauplan von Proteinen (z.B. Enzyme, Bestandteile von Rezeptoren usw.) hinterlegt ist.
- Die genetische Ausstattung (eines Menschen, einer Zelle) wird als Genotyp bezeichnet, das äußere Erscheinungsbild des Individuums als Phänotyp.
- Veränderungen im genetischen Material werden zunächst unabhängig von ihrer Art und klinischen Relevanz als Varianten bezeichnet. Sie betreffen die Anzahl und/oder Struktur von Chromosomen, die Abfolge der Basen in der DNA und das Muster der DNA-Methylierung, um nur die wesentlichen Veränderungen zu nennen.
- Die Bedeutung von genetischen Varianten hinsichtlich des Phänotyps, also ihre klinische Relevanz, wird anhand des vorliegenden Kenntnisstandes abgeschätzt. Für molekulargenetische Varianten erfolgt dies anhand international anerkannter Kriterien unter Hinzuziehen verschiedenster Aspekte (vorhergesagte Auswirkungen auf das Protein, Informationen aus verschiedenen Datenbanken, usw.; s. Tab. 439.1).

> **Merke:**
>
> Die endgültige Beurteilung der klinischen Relevanz einer genetischen Variante muss im Abgleich mit dem Phänotyp der Patienten erfolgen und ist daher Aufgabe des betreuenden Arztes.

**Tab. 439.1 Klassifikation genetischer Varianten.**

| Klassifizierung | Erläuterung |
|---|---|
| pathogen (P, Klasse 5) | sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Variante für die Erkrankung ursächlich ist |
| wahrscheinlich pathogen (LP, Klasse 4) | hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Variante für die Erkrankung ursächlich ist |
| Variante unklarer Signifikanz (VUS, Klasse 3) | Anhand der vorliegen Daten kann nicht sicher eingeschätzt werden, ob die Variante klinisch relevant oder nicht relevant ist. |
| wahrscheinlich benigne (LB, Klasse 2) | hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Varianten klinisch nicht relevant ist |
| benigne (B, Klasse 1) | sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Varianten klinisch nicht relevant ist |

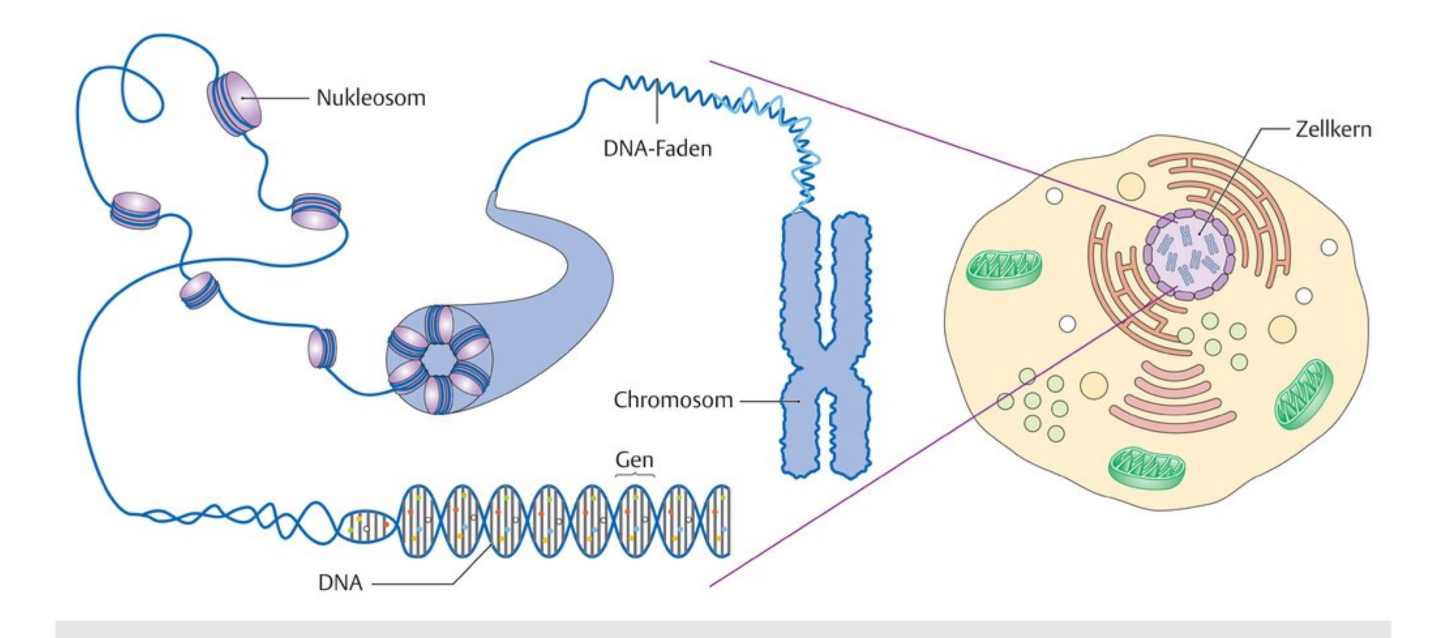



**Abb. 439.1 Organisation der Erbinformation.**

## Begriffsbestimmung

- monogene Erkrankungen: Erkrankungen, die durch pathogene/wahrscheinlich pathogene Varianten in einem einzelnen Gen verursacht werden
- heterogene Erkrankungen: Erkrankungen, die durch pathogene/wahrscheinlich pathogene Varianten in unterschiedlichen Genen verursacht werden können
- polygene Erkrankungen: Erkrankungen, die durch das Zusammentreffen mehrerer (im monogenen Kontext nicht pathogener) Varianten bedingt sind
- Penetranz: Wahrscheinlichkeit, dass die pathogene/wahrscheinlich pathogene Variante in einem Gen zum zugehörigen klinischen Phänotyp führt
- variable Expressivität: unterschiedlich starke Ausprägung eines klinischen Merkmals bei identischem Genotyp

## Vererbung monogener Erkrankungen

- Es sind mehr als 7000 monogene Erkrankungen definiert.
- Jede einzelne von ihnen ist selten (< 1:2000), in der Summe jedoch sind ca. 4–6% aller Kinder von einer seltenen, zumeist monogenen Erkrankung betroffen.
- In Industrieländern sind sie für 20% der Kindersterblichkeit und für 10% der Krankenhausaufenthalte von Kindern verantwortlich.
- Monogene Erkrankungen folgen Mendelschen Erbgängen (Abb. 439.2, Abb. 439.3, Abb. 439.4).
    - Die Mehrzahl der monogen vererbten Krankheiten werden autosomal (d.h. geschlechtsunabhängig) vererbt.
    - Nur wenige folgen einem X-chromosomalen Erbgang.

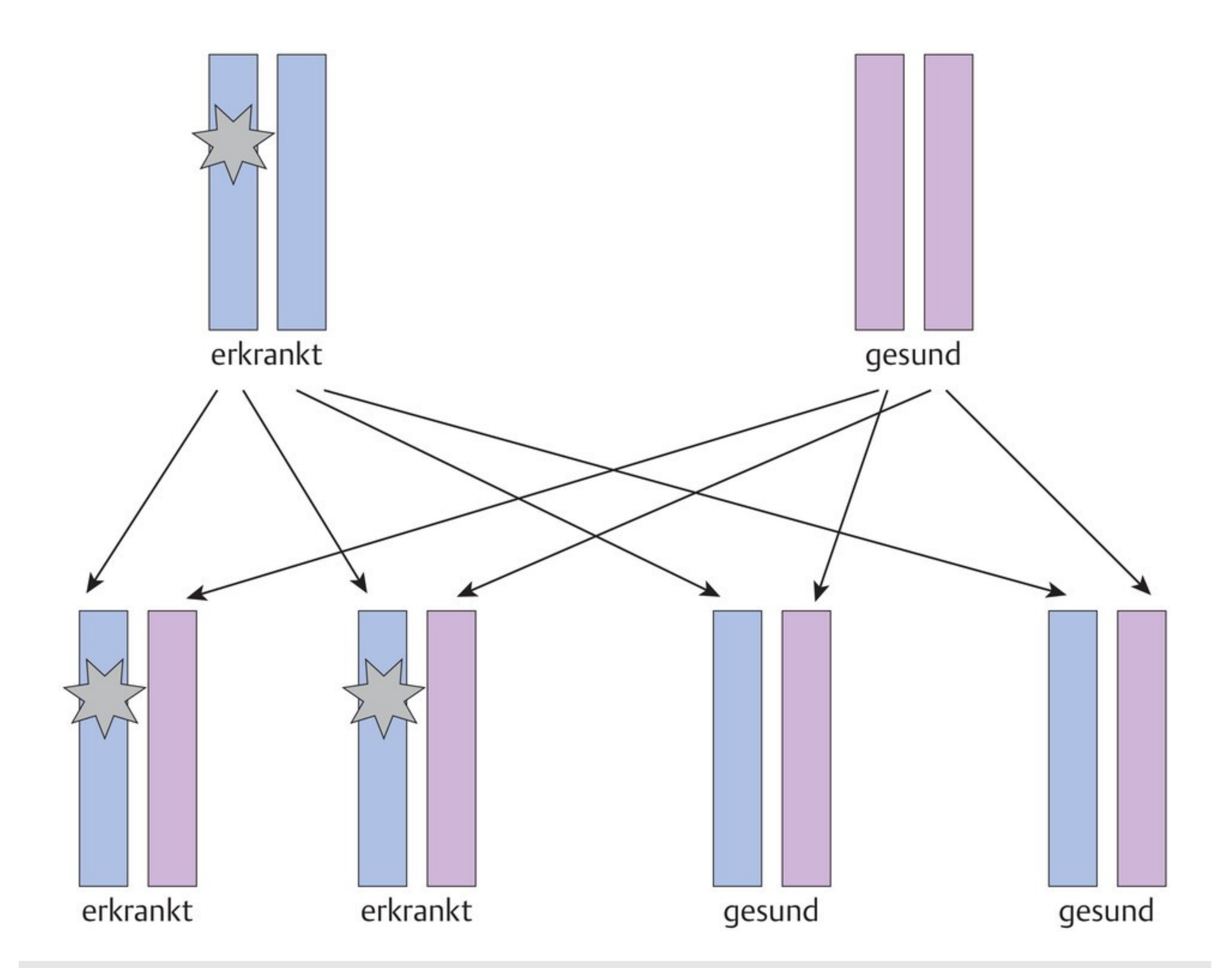



**Abb. 439.2 Autosomal-dominanter Erbgang.**

Geschlechtsunabhängig, aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen, meist besteht eine Variabilität in der klinischen Ausprägung. Vererbung über Männer und Frauen, das Risiko für betroffene Nachkommen beträgt 50%.

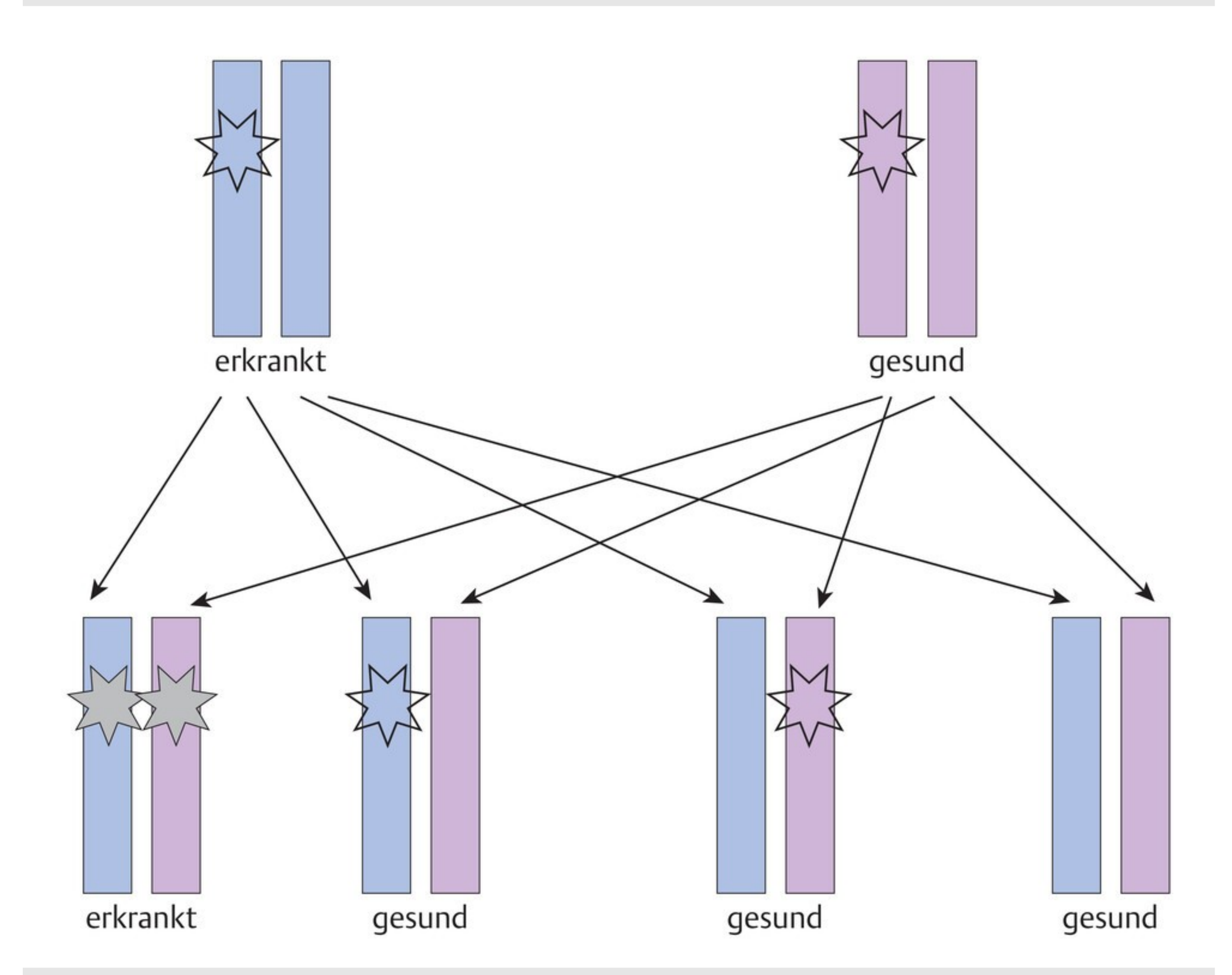



**Abb. 439.3 Autosomal-rezessiver Erbgang.**

Geschlechtsunabhängig, meist mehrere Betroffene in einer Generation (Geschwister), in der Regel gleichartige klinische Ausprägung. Die Eltern Betroffener sind Überträger und meist gesund, ihr Risiko für betroffene Nachkommen beträgt 25%. Tritt gehäuft bei Kindern blutsverwandter Paare auf.

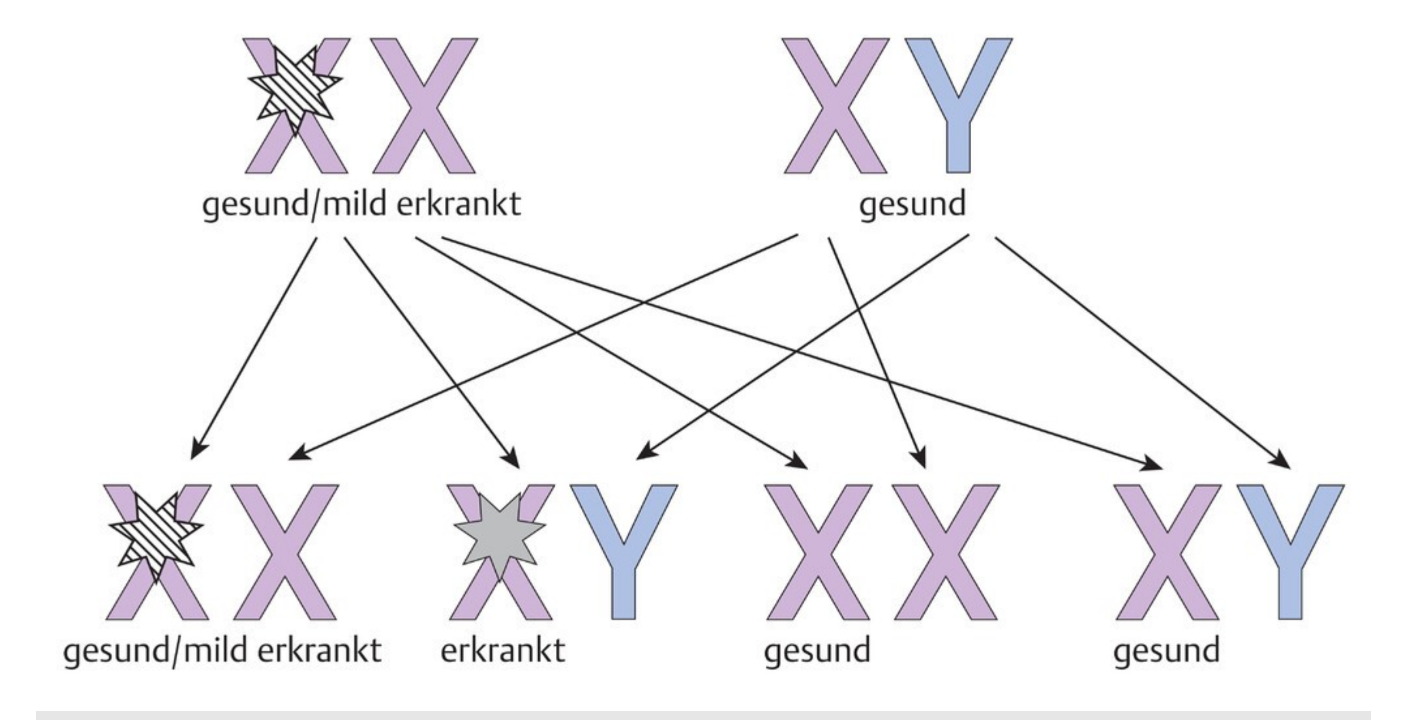



**Abb. 439.4 X-chromosomaler Erbgang.**

Männliche Träger der Variante in der Regel deutlich betroffen, z.T. nicht lebensfähig. Vererbung über phänotypisch unauffällige oder nur mild betroffene Frauen (Überträgerinnen). Das Risiko für betroffene Söhne ist 50%, Töchter sind zu 50% Überträgerinnen und in der Regel nicht oder nur mild betroffen. Bei einigen X-chromosomalen Krankheitsbildern sind männliche Betroffene nicht lebensfähig und weibliche variabel, aber deutlich betroffen. Hier sind geborene Jungen gesund und Mädchen zu 50% betroffen. Einzelne X-chromosomale Krankheitsbilder manifestieren sich nur im weiblichen Geschlecht, männliche Variantenträger sind gesund. Töchter dieses Mannes sind zu 100% betroffen, für Söhne besteht kein Erkrankungsrisiko.

## Multifaktorielle Vererbung

- Viele häufigere Erkrankungen werden multifaktoriell, also durch das Zusammenspiel von verschiedenen genetischen und Umweltfaktoren vererbt.
- Dabei wird zunehmend deutlich, dass es kaum eine Erkrankung gibt, bei der nicht auch genetische Faktoren eine Rolle spielen: Genetische Varianten beeinflussen die Reaktion des Organismus auf Umweltfaktoren.
- Multifaktorielle Erkrankungen folgen keinem bekannten Erbgang.
- Das Wiederholungsrisiko kann aufgrund der Vielzahl der genetischen und Umweltfaktoren nicht exakt bestimmt werden und wird nach Erfahrungswerten, sogenannten Erbprognoseziffern, angegeben.

## Mitochondriale Vererbung

- Die mitochondriale DNA (ringförmige DNA in den Mitochondrien, mtDNA) wird praktisch nur über die Eizellen an Nachkommen weitergegeben.
- Demnach erfolgt die Vererbung von pathogenen Varianten in der mtDNA über die Mutter.
- Der Heteroplasmiegrad (Prozentsatz der mtDNA mit pathogener Variante) und die Variante an sich bestimmen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Schwere der Mitochondriopathie.

## Literatur

### Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Houge G, Laner A, Cirak S et al. Stepwise ABC system for classification of any type of gen etic variant. Eur J Hum Genet 2022; 30: 150–159
- [2] Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequen ce variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetic s and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405–52 4

Quelle:

Hempel M. Genetik Grundwissen. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11YGS4ZP